

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

MARINA LOUZA PALMEIRA DE CARVALHO

SÍNDROME CARDIORRENAL: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO
EM CÃES E GATOS

CAMPINAS

2023

MARINA LOUZA PALMEIRA DE CARVALHO

**SÍNDROME CARDIORRENAL: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO
EM CÃES E GATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária na Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientadora: Profa. Me. Danielle Cristinne Baccarelli

PUC-CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Rizzioli Pires CRB 8/6920
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

636.0896 Carvalho, Marina Louza Palmeira de
C331s

Síndrome cardiorenal: fisiopatologia e diagnóstico em cães e gatos / Marina Louza
Palmeira de Carvalho. - Campinas: PUC-Campinas, 2023.

49 f.

Orientador: Danielle Cristinne Baccarelli.

TCC (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária,
Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2023.

Inclui bibliografia.

1. Animais domésticos - Doenças. 2. Insuficiência renal crônica - Animais domésticos.
3. Insuficiência cardíaca congestiva - Animais domésticos. I. Baccarelli, Danielle Cristinne. II.
Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Escola de Ciências da Vida. Faculdade de
Medicina Veterinária. III. Título.

23. ed. CDD 636.0896

MARINA LOUZA PALMEIRA DE CARVALHO

SÍNDROME CARDIORRENAL: FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO
EM CÃES E GATOS

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito para obtenção do grau de Bacharel no Curso de Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC-Campinas, pela banca examinadora:

Professor(a)-Orientador(a): _____

Profa. Me. Danielle Cristinne Baccarelli
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Membro: _____

Prof. Dr. Douglas Segalla Caragelasco
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Membro: _____

Profa. Esp. Paula Cristina Guimarães Felix
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Campinas

2023

Dedico este estudo a todos que me apoiaram em minha jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, que me incentivaram e foram minha base nesta relevante mudança profissional e recomeço em minha vida. Ao meu marido, que sempre esteve ao meu lado dando suporte e acreditando em meu potencial. Ao meu irmão, pelo carinho e apoio. E à minha filha, razão da minha vida, meu combustível diário de amor e motivo por eu querer ser uma pessoa e profissional cada vez melhor.

Também gostaria de agradecer aos professores da Faculdade de Medicina Veterinária da PUC Campinas por toda dedicação ao aprendizado de nós alunos. Em especial à minha orientadora, Profa. Me. Danielle Cristinne Baccarelli, pelo suporte e mentoria durante a realização desta monografia e ao Prof. Dr. Douglas Segalla Caragelasco, pelas contribuições a este trabalho. Não poderia esquecer do professor e diretor do curso, Prof. Dr. João Flávio Panattoni Martins, pela dedicação ao aprimoramento do curso de Medicina Veterinária.

Por fim, agradeço aos médicos veterinários que me deram a oportunidade de fazer estágio ao longo do curso e colocar em prática os conhecimentos aprendidos na faculdade, assim como adquirir novos conhecimentos e experiências. Destaco a médica veterinária Me. Ariane Marques Manzini, que me despertou o interesse pela área cardiovascular.

“A grandeza de uma nação pode ser julgada pelo modo que seus animais são tratados”.

(Mahatma Gandhi)

RESUMO

A síndrome cardiorenal (SCR), também denominada desordens do eixo cardiovascular-renal (CvRD) em medicina veterinária, é uma condição fisiopatológica que envolve a combinação de uma disfunção cardíaca e renal que potencializa a progressão da falência individual desses órgãos e ocasiona um aumento relevante da morbidade e mortalidade dos pacientes com essa enfermidade. Ambos os órgãos são reguladores de funções vitais, como a pressão arterial, diurese, natriurese, resistência vascular periférica, homeostase do volume circulante, perfusão periférica e oxigenação tissular. As classificações da síndrome cardiorenal em humanos e em animais são conceitualmente semelhantes, abrangendo o acometimento primário, a série de eventos e a cronicidade do processo. Em humanos, é classificada em cinco tipos. Enquanto, as desordens do eixo cardiovascular-renal na medicina veterinária são separadas em três grupos considerando o sistema de origem da síndrome, coração, rim ou sistêmica; assim como há duas subdivisões refletindo o respectivo curso clínico, instável ou estável. O diagnóstico pode ser realizado por meio de biomarcadores renais, cardíacos e exames de imagem, contudo, existe a necessidade de identificar testes capazes de detectar precocemente as alterações causadas pela síndrome. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura atual acerca da síndrome cardiorenal, abordando o que se tem descrito em estudos científicos para elucidar os mecanismos fisiopatológicos, formas de diagnóstico, assim como metodologias de classificação dessa afecção.

Palavras-chave: Desordens do Eixo Cardiovascular Renal. Doença Renal Crônica. Insuficiência Cardíaca Congestiva.

ABSTRACT

The cardiorenal syndrome (CRS), also called cardiovascular-renal axis disorders (CvRD) in Veterinary Medicine, is a pathophysiological condition that involves the combination of cardiac and renal dysfunction that potentiates the progression of individual failure of these organs and causes a relevant increase of morbidity and mortality of patients with this disease. Both organs are regulators of vital functions such as blood pressure, diuresis, natriuresis, peripheral vascular resistance, circulating volume homeostasis, peripheral perfusion and tissue oxygenation. The classifications of cardiorenal syndrome in humans and animals are conceptually similar, covering the primary involvement, the series of events and the chronicity of the process. In humans, it is classified into five types. Meanwhile, disorders of the cardiovascular-renal axis in animals are separated into three groups considering the system of origin of the syndrome, heart, kidney or systemic; as well as there are two subdivisions reflecting the respective clinical course, unstable or stable. Diagnosis can be performed by means of renal and cardiac biomarkers and imaging exams, however, there is a need to identify tests capable of early detection of changes caused by the syndrome. This work aims to carry out a review of the current literature on cardiorenal syndrome, addressing what has been described in scientific studies to elucidate the pathophysiological mechanisms, forms of diagnosis, as well as methodologies for staging this condition.

Keywords: Renal Cardiovascular Axis Disorders. Chronic Kidney Disease. Congestive Heart Failure.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores do NT-proBNP em cães e gatos, segundo recomendações da IDEXX	32
Tabela 2 - Subestadiamento com base na proteinúria	34
Tabela 3 - Subestadiamento de cães e gatos hipertensos.....	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Siglas das CvRD em animais.....	25
Quadro 2 - Exames descritos para avaliação da Síndrome Cardiorrenal.....	29
Quadro 3 - Classificação segundo a <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>	30
Quadro 4 - Classificação segundo <i>International Small Animal Cardiac Health Council</i>	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos relacionados a Síndrome Cardiorrenal.....	23
---	----

SIGLAS E ABREVIACÕES

ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ADQI	Iniciativa de Qualidade de Diálise Aguda
AE	Átrio Esquerdo
ANG I	Angiotensina I
ANG II	Angiotensina II
Ao	Raíz Aórtica
BUN	Nitrogênio Ureico Sérico
CvRD	Desordens do Eixo Cardiovascular-Renal
DCV	Doença Cardiovascular
DIVEd	Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo
DRA	Doença Renal Aguda
DRC	Doença Renal Crônica
DVC	Doença Valvar Crônica
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EPA	Edema Pulmonar Agudo
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICA	Insuficiência Cardíaca Aguda
ICAD	Insuficiência Cardíaca Aguda Descompensada
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina I em angiotensina II
IR	Índice de Resistividade
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRIS	International Renal Interest Society
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PI	Índice de Pulsatilidade
PUC-Campinas	Pontifícia Universidade Católica de Campinas

RP/C	Relação Proteína/Creatinina Urinária
SCA	Síndrome Coronária Aguda
SCR	Síndrome Cardiorrenal
SCR-1	Síndrome Cardiorrenal Tipo 1
SCR-2	Síndrome Cardiorrenal Tipo 2
SCR-3	Síndrome Renocárdica Tipo 3
SCR-4	Síndrome Renocárdica Tipo 4
SCR-5	Síndrome Cardiorrenal Tipo 5
SDMA	Dimetilarginina Simétrica
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAAA	Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona-ADH
SRAA	Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona
SSPE	Distância do Ponto E da Valva Mitral ao Septo
TDI	Doppler Tecidual Miocárdico
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRIV	Tempo de Relaxamento Volumétrico
VHS	Vertebral Heart Size

Sumário

1	INTRODUÇÃO	14
2	METODOLOGIA	17
3	FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME CARDIORRENAL	19
4	CLASSIFICAÇÃO DAS DESORDENS DO EIXO CARDIOVASCULAR-RENAL EM ANIMAIS	24
5	DIAGNÓSTICO	28
5.1	Exames Laboratoriais e Biomarcadores	31
5.2	Mensuração da Pressão Arterial	34
5.3	Exames de Imagem	36
5.4	Eletrocardiograma	39
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
7	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O coração e os rins possuem uma estreita relação vital. Esses órgãos participam da regulação e da estabilidade hemodinâmica do corpo - quando o organismo apresenta pequenos desequilíbrios, um órgão compensa o outro, contudo, quando a compensação não é eficaz ou é insuficiente, dá-se início ao quadro de síndrome cardiorenal (SCR), coexistindo alterações cardíacas e renais (SUZUKI *et al.*, 2012). Essa síndrome é definida como uma enfermidade cardiovascular e renal em que o distúrbio agudo ou crônico em um órgão pode induzir e perpetuar uma disfunção aguda ou crônica no outro (RONCO *et al.*, 2010).

A insuficiência cardíaca (IC) implica na existência de uma doença cardíaca subjacente que pode ser motivada pela insuficiência do miocárdio, regurgitação valvar ou disfunção diastólica. Há duas maneiras de o coração tornar-se insuficiente: não conseguindo bombear sangue para a aorta ou para a artéria pulmonar em quantidade suficiente para manter a pressão arterial (insuficiência cardíaca de baixo débito) ou não conseguindo esvaziar de forma apropriada os reservatórios venosos (insuficiência cardíaca congestiva) (MORAES, 2020).

Dentre as principais causas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a doença valvar crônica é a mais frequente em cães, sendo caracterizada pela degeneração mixomatosa que acontece nos folhetos valvares (atrioventriculares), envolvendo sobretudo a valva mitral. Quando degenerados, estes folhetos não se coaptam corretamente na sístole ventricular permitindo refluxo sanguíneo para o átrio e causando remodelamento cardíaco, congestão passiva esquerda e consequente redução do débito cardíaco (BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

A redução do débito cardíaco provoca a diminuição da perfusão renal, causando o aumento da ureia e da creatinina sérica, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), assim como a ativação do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que, após ativado, eleva a TFG. A estimulação crônica da SRAA pode causar um comprometimento progressivo do fluxo sanguíneo renal, podendo levar a insuficiência renal. Portanto, a insuficiência cardíaca pode ocasionar, no curto ou longo prazo, a perda da capacidade renal de conservar a taxa de filtração glomerular, o controle hidroeletrólítico, o controle acidobásico, assim como levar ao progressivo acúmulo de substâncias tóxicas no organismo (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Aproximadamente 20 a 25% do débito cardíaco é direcionado aos rins, o que indica a correlação da incapacidade dos rins em manter a homeostase diante de uma disfunção cardíaca (MARTINS *et al.*, 2011). A combinação do distúrbio cardíaco com

o renal intensifica o progresso da falência individual desses órgãos, o que implica em um aumento expressivo da mortalidade nesses pacientes (RONCO *et al.*, 2010).

As classificações da SCR na medicina humana e veterinária são conceitualmente parecidas. Em ambas é abordado o acometimento primário, as consequências e a cronicidade do processo, porém, não levam em consideração a fisiopatologia e o tratamento para a sua categorização (RANGASWAMI *et al.*, 2019).

Na medicina humana, a SCR foi classificada no ano de 2008 em cinco tipos. A tipo 1 se refere ao acometimento repentino da função cardíaca que acarreta em lesão renal aguda. A tipo 2 diz respeito às irregularidades crônicas da função cardíaca que provocam a lesão renal de forma progressiva. A tipo 3 é descrita como agravamento agudo e primário da função renal que causa distúrbio cardíaco agudo. A tipo 4 trata-se de uma doença renal crônica (DRC) que ocasiona a diminuição da função cardíaca, hipertrofia ventricular, disfunção diastólica e/ou maior risco de problemas cardiovasculares. Por fim, a tipo 5, diz respeito à afecção sistêmica que causa disfunção cardíaca e renal simultânea (POUCHELON *et al.*, 2015).

Em medicina veterinária, a síndrome cardiorrenal também pode ser denominada como desordens do eixo cardiovascular-renal (CvRD), termo sugerido pelo “*Cardiovascular-Renal Axis Disorders Consensus Group*”, ressaltando o envolvimento de distúrbios tanto de vasculatura, como do coração e rins na síndrome. A classificação da CvRD é dividida em três grupos: CvRDH - a qual se refere à disfunção cardíaca primária que acarreta a lesão renal; CvRDK - descrita como a lesão renal primária que provoca alterações cardíacas; e, por fim, a CvRDO - que caracteriza o distúrbio cardíaco e renal secundários a uma disfunção sistêmica aguda ou crônica. Essas categorias são divididas em dois subgrupos (estável ou instável), conforme o curso da manifestação clínica (RONCO; DI LULLO, 2014).

O diagnóstico e estadiamento correto e precoce são fundamentais para a identificação da SCR, a estabilização do paciente e o respectivo planejamento terapêutico (POUCHELON *et al.*, 2015). Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura acerca da SCR, abordando o que se tem descrito em estudos científicos para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos, formas de diagnóstico e a classificação dessa síndrome.

Para a elaboração do presente trabalho de conclusão de curso, recorreu-se à revisão bibliográfica de artigos científicos, sobretudo na área de Nefrologia e Cardiologia Veterinária. Os principais motores de busca empregados foram o PubMed, o PubVet, o Google Acadêmico e a SciELO, que permitiram ter acesso à literatura atualizada e estruturada.

Para a pesquisa, foram aplicadas palavras-chave como “Síndrome Cardiorrenal”, “Desordens do Eixo Cardiovascular Renal”, “Doença Renal Crônica”, “Doenças Cardiovasculares”, “Insuficiência Cardíaca Congestiva”, e cruzaram-se essas palavras com os termos “definição”, “classificação”, “fisiopatologia”, “diagnóstico”, “biomarcadores”, “prognóstico” e “tratamento”.

Os artigos foram selecionados com base na relevância do conteúdo, data de publicação (principalmente, a partir de 2010), idioma (inglês e português) e tipo de artigo (especialmente revisões de literatura, contudo, também foram consultados artigos científicos originais e ensaios clínicos).

3 FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME CARDIORRENAL

A SCR é conceituada como uma interação recíproca do sistema cardiovascular e renal, em que a disfunção em um órgão inicia e perdura um distúrbio no outro órgão. Essa relação entre o coração e os rins envolvem uma variedade de condições agudas ou crônicas nas quais as implicações diretas e indiretas do sistema que se apresenta disfuncional pode prejudicar expressivamente a função do outro sistema (RONCO *et al.*, 2010). As lesões nestes órgãos podem ser induzidas por doenças infecciosas, toxinas, fármacos e distúrbios estruturais e/ou funcionais que causem a alteração da fisiologia normal desses sistemas, prejudicando a função de um ou de ambos (POUCHELON *et al.*, 2015).

Com relação ao sistema cardiovascular, ao passo que as lesões valvares evoluem, a insuficiência cardíaca (IC) torna-se clinicamente expressiva, causando distúrbios hemodinâmicos e prejudicando o aporte sanguíneo para os órgãos-alvo, conseqüentemente, pode-se iniciar ou perpetuar lesões agudas ou crônicas, como as lesões renais. A IC é uma síndrome clínica proveniente da disfunção cardíaca estrutural ou funcional que causa a diminuição do enchimento ventricular ou deficiência da ejeção sanguínea, levando à ativação de mecanismos compensatórios (CHAWLA *et al.*, 2014). As mudanças hemodinâmicas causadas pela enfermidade cardiovascular impactam de forma significativa a hemodinâmica renal, o que provoca a doença renal secundária devido à disfunção cardíaca (ORVALHO; COWGILL, 2017).

A diminuição do débito cardíaco, em conjunto com a conseqüente redistribuição central do fluxo sanguíneo, acarreta em hipoperfusão renal. Dessa forma, os mecanismos compensatórios, como o SRAA, elevam a reabsorção de sódio e água com o objetivo de aumentar a pressão arterial e restaurar a homeostase (PEREIRA *et al.*, 2015).

Ademais, com a ativação do SRAA, ocorre a secreção de renina, proteína que converte o angiotensinogênio plasmático em angiotensina I (ANG I). A enzima conversora de angiotensina (ECA) converte ANG I em angiotensina II (ANG II), que, quando ativada, desencadeia uma série de eventos, como a vasoconstrição para a conservação da pressão arterial sistólica (PAS) que, em contrapartida, eleva a pós-carga, e quando o coração está insuficiente, provoca o aumento da congestão. No sistema renal, a ANG II provoca vasoconstrição nas arteríolas renais eferentes de maneira acentuada, elevando a pressão de filtração glomerular (FARAG *et al.*, 2015).

Além disso, a angiotensina II, por meio da ação nervosa central, age no centro da sede, promovendo maior ingestão hídrica e aumento da volemia. No sistema nervoso autônomo, a ANG II induz a elevação dos níveis de norepinefrina, potencializando a vasoconstrição. Ainda, estimula a secreção de aldosterona pelo córtex da adrenal, que eleva a reabsorção de sódio pelos túbulos renais e provoca a reabsorção hídrica por causa das modificações osmóticas, colaborando para o aumento da volemia (PEREIRA *et al.*, 2015).

No longo prazo, tais efeitos podem desenvolver fibrose em cardiomiócitos e remodelar os ventrículos. Além do mais, o SRAA pode promover reações oxidativas dependentes de citocinas e inflamação, assim como morte celular. Esse fato provoca o desenvolvimento de espécies reativas a oxigênio (EROs) (MARTINELLI *et al.*, 2016). As EROs são moléculas instáveis e muito reativas capazes de alterar outras moléculas com as quais colidem, sendo geradas em abundância durante o estresse oxidativo. As EROs podem lesionar células da musculatura lisa, tubulares renais, do endotélio vascular e os cardiomiócitos, causando inflamação e distúrbio progressivo dos órgãos. Ainda, diminui o óxido nítrico, potente vasodilatador e natriurético, interferindo na frequência cardíaca e na respiração mitocondrial (metabolismo energético), e levando à hipertrofia e apoptose dos miócitos (MORA *et al.*, 2016).

O sistema nervoso simpático (SNS) também apresenta um papel relevante no processo da SCR devido à ativação dos barorreceptores arteriais ao verificar a redução da pressão arterial e do débito cardíaco. Dessa forma, o SNS atua na elevação da frequência cardíaca por meio da ampliação da automaticidade das células marcapasso e do nó sinusal, aumento da contratilidade miocárdica, assim como na vasoconstrição arterial e venosa (MARTINS *et al.*, 2011).

No entanto, a ativação compensatória do SNS, com o tempo, se torna deletéria ao sistema cardiovascular, favorecendo o progresso da disfunção cardíaca e das alterações hemodinâmicas. O aumento da frequência cardíaca reduz o período de enchimento diastólico, conseqüentemente, um menor volume é ejetado. A elevação da resistência vascular periférica promove uma maior resistência à via de saída ventricular, causando também a diminuição do volume ejetado. Ademais, o excesso de catecolaminas circulantes pode causar arritmias e progressivamente provocar o remodelamento miocárdico, agravando a insuficiência miocárdica. Nesse sentido, a ativação simpática, a longo prazo, provoca mais modificações hemodinâmicas, lesionando os sistemas cardiovascular e renal (PEREIRA *et al.*, 2015).

A ativação neuro-hormonal busca, em um primeiro momento, poupar a TFG, no entanto, leva ao estresse renal subclínico, ativo e persistente, que, na sequência, gera a perda de massa e função renal. A congestão renal também estimula o SNS e o SRAA, todavia, eleva a pressão do parênquima renal, colaborando para diminuições progressivas da TFG e do fluxo de fluido tubular e provocando a lesão renal ativa (ORVALHO; COWGILL, 2017).

Independentemente da origem do insulto aos rins, é observada na doença renal progressiva a existência de estresse hemodinâmico e metabólico, desequilíbrio metabólico, assim como perda da integridade morfológica e funcional do epitélio tubular, provocando inflamação intersticial e fibrose epitelial (CHAWLA *et al.*, 2014).

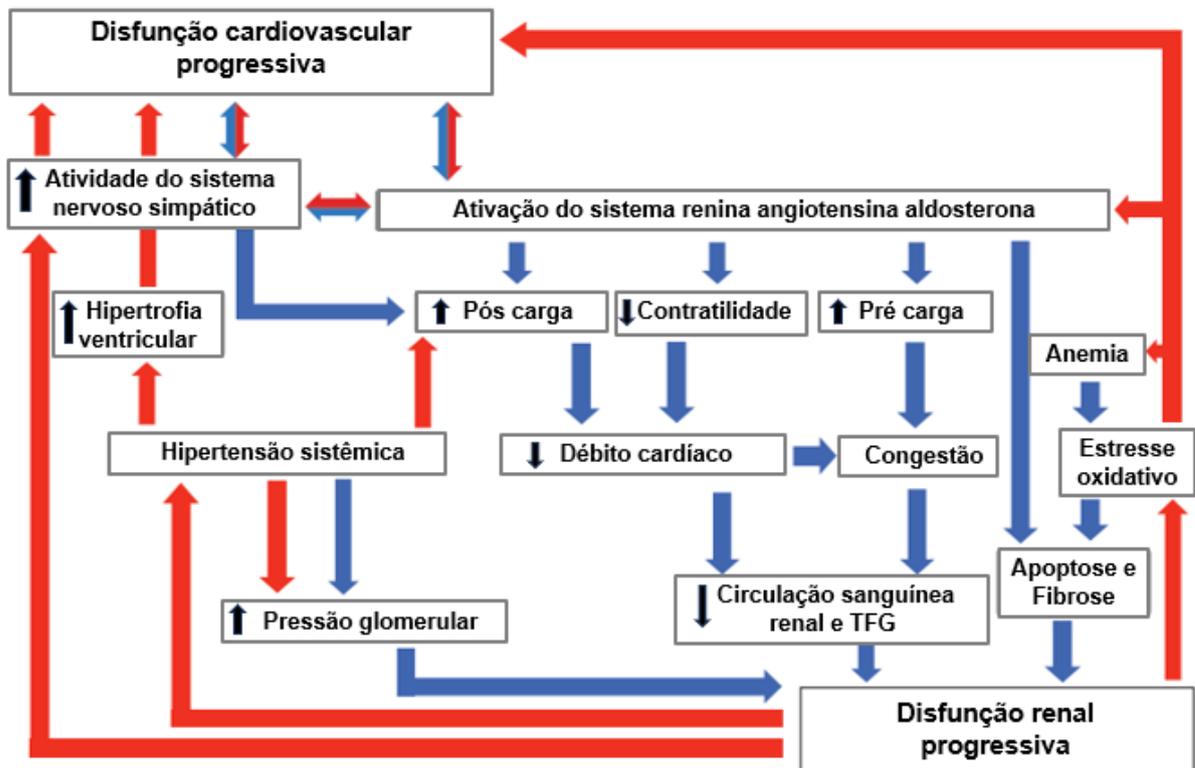
Com relação ao transtorno cardiovascular decorrente de um processo primário renal, os mecanismos mais relevantes seriam a alteração hidroeletrólítica como consequência da insuficiência renal aguda e da doença renal crônica, acarretando em arritmias (BAGSHAW *et al.*, 2013); redução do *clearance* de fármacos com efeitos cardiovasculares, resultando em toxicidade; variações extremas de volume (hipovolemia ou hipervolemia graves), causando disfunção cardíaca secundária; assim como sobrecarga de volume devido a ação do SRAA, desestabilizando afecções cardíacas pré-existentes, como doença valvar crônica ou disfunção diastólica (POLZIN, 2011);.

Além disso, a *Cardiovascular-Renal Axis Disorders Consensus Group* elencou as seguintes etiologias como sugeridas, possíveis e/ou suspeitas para a SCR de origem renal: hipertensão sistêmica de origem renal, levando ao aumento de pós-carga, desestabilizando, assim como agravando a insuficiência mitral ou aórtica; sobrecarga de volume provocando congestão ou hipertensão sistêmica; uremia levando a oligodipsia, anorexia e êmese, intensificando o estado de desidratação e hipovolemia, e resultando na diminuição do débito cardíaco e da perfusão tecidual; ativação crônica do SRAA com sobrecarga de volume e remodelamento cardíaco (POUCHELON *et al.*, 2015).

Por fim, a presença de anemia foi relacionada à progressão da DRC em cães e, possivelmente, a casos de SCR, tendo origem em uma combinação de fatores como a redução dos níveis de eritropoetina, excesso de citocinas pró-inflamatórias circulantes e redução da absorção de ferro devido a hipóxia ou congestão intestinais. A associação entre a anemia, disfunção cardíaca e disfunção renal pode favorecer o agravamento do quadro clínico geral do paciente (FIOCCHI *et al.*, 2017).

A figura abaixo (figura 1) representa um breve resumo da fisiopatologia da síndrome cardiorenal, envolvendo as disfunções progressivas do sistema cardiovascular e renal. As setas azuis indicam os caminhos pelos quais a insuficiência cardíaca pode levar à insuficiência renal. E as setas vermelhas indicam as vias pelas quais a insuficiência renal pode levar à insuficiência cardíaca.

Figura 1 - Mecanismos relacionados a Síndrome Cardiorenal



Fonte: Adaptado de BOCK; GOTTLIEB (2010).

4 CLASSIFICAÇÃO DAS DESORDENS DO EIXO CARDIOVASCULAR-RENAL EM ANIMAIS

A classificação da SCR em humanos e em animais são conceitualmente parecidas, abrangendo o acometimento primário, a série de eventos e a cronicidade do processo, todavia não levam em consideração a fisiopatologia e o respectivo tratamento (ORVALHO; COWGILL, 2017).

O *Cardiovascular-Renal Axis Disorders Consensus Group* recomendou o termo *cardiovascular-renal disorders* (CvRD) como nomenclatura para a SCR em pacientes veterinários, abordando o envolvimento dos distúrbios da vasculatura, coração e rins na síndrome, além da variação da sua etiologia e manifestação clínica. De acordo com Pouchelon *et al.* (2015), a classificação das CvRD é separada em três grupos considerando o sistema de origem da síndrome: H - *heart* (coração); K - *kidney* (rim); O - *other* (outros); assim como há duas subdivisões de acordo com o curso clínico: U - *unstable* (instável); S - *stable* (estável) (Quadro 1).

Quadro 1 - Siglas das CvRD em animais

Sigla	Sistema de origem da síndrome	Curso clínico
CvRDH U	Coração (H)	Instável (U)
CvRDH S	Coração (H)	Estável (S)
CvRDK U	Rim (K)	Instável (U)
CvRDK S	Rim (K)	Estável (S)
CvRDO U	Outros (O)	Instável (U)
CvRDO S	Outros (O)	Estável (S)

Fonte: Adaptado de Pouchelon *et al.* (2015).

A CvRDH U se refere a um processo envolvendo primariamente o sistema cardiovascular resultando em doença e/ou disfunção renal de apresentação clínica classificada como instável, sendo sua manifestação clínica associada a disfunção cardíaca súbita que resulte em injúria renal aguda (IRA). Enquanto a CvRDH S está relacionada a um processo envolvendo primariamente o sistema cardiovascular resultando em doença e/ou disfunção renal de apresentação clínica classificada como estável, sendo sua manifestação clínica associada a disfunção cardíaca crônica e sua interação com doença renal também é crônica (POUCHELON *et al.*, 2015).

Os principais mecanismos com potenciais lesivos de CvRDH compreendem a redução da perfusão renal de forma secundária à diminuição do débito cardíaco e ao choque cardiogênico, que, por conseguinte, gera a redução da TFG, assim como o aumento do nitrogênio ureico sérico (BUN) e da creatinina sérica (HAASE *et al.*, 2013).

Há relatos de congestão renal passiva causada pela ICC; distúrbios hemodinâmicos que acarretam a ativação dos sistemas neuro-hormonais, como o

SRAA e o SNS; casos de hipoperfusão e hipóxia que levam ao estresse oxidativo; episódios de elevação da pressão arterial sistêmica que pode induzir a doença glomerular; evolução de tromboembolismo arterial sistêmico devido ao fluxo turbulento; assim como estase sanguínea que pode causar o infarto renal (POUCHELON *et al.*, 2015).

Por sua vez, a CvRDK U é conceituada como uma disfunção que acomete o rim e, como consequência, provoca a injúria cardiovascular de aspecto clínico instável. Por outro lado, a CvRDK S é uma desordem que afeta o rim e resulta em uma doença cardiovascular (DCV) de apresentação clínica estável (ORVALHO; COWGILL, 2017).

Dentre os transtornos que possuem potenciais adversos de CvRDK, pode-se citar as anormalidades eletrolíticas, como a hipercalemia e a hipocalcemia, que estão relacionadas às arritmias cardíacas (KELLER *et al.*, 2016); a administração de fármacos para o tratamento das doenças cardiovasculares (como a digoxina, o enalapril e o atenolol) que são excretados pela via renal, podendo causar a lesão renal primária e, como resultado, a diminuição da depuração dos fármacos e o acúmulo dessas substâncias, além de desenvolver arritmias, hipotensão e o agravamento da disfunção miocárdica. Por fim, as alterações hemodinâmicas relacionadas ao volume de fluido, impactando o sistema cardiovascular por causa do baixo débito cardíaco (POLZIN, 2011).

Além das alterações supracitadas, a apresentação de distúrbios clínicos, como oligodipsia, anorexia ou vômitos decorrentes da síndrome urêmica, podem provocar perda de volume, diminuição do débito cardíaco, depleção da perfusão sistêmica e hipertensão sistêmica, levando ao desenvolvimento da CvRDK. A hipertensão sistêmica é um resultado comum à DRC, que pode ter como sequela a hipertrofia ventricular esquerda, o distúrbio do miocárdio, a elevação da pós-carga, assim como o agravamento da insuficiência mitral ou aórtica, vasculopatias, arritmias e retinopatia (ORVALHO; COWGILL, 2017).

Os pacientes que apresentam azotemia podem ter efeitos deletérios aos miócitos cardíacos e acarretar a pericardite urêmica devido ao grande aumento de substâncias endógenas. Ademais, a ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona leva à retenção de água e sódio, remodelamento cardíaco e sobrecarga cardíaca.

Outro elemento agravante da DRC é a anemia, que pode provocar IC como resultado da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do aumento da atividade simpática, que, por sua vez, ocasionam a hipertrofia do ventrículo esquerdo,

necrose da célula miocárdica e sua respectiva apoptose. Outras sequelas da anemia severa são a hipóxia do miocárdio e a elevação do estresse oxidativo (DI LULLO *et al.*, 2017).

Por fim, a CvRDO se trata de um processo primariamente causado por medicamentos, toxinas ou outros distúrbios sistêmicos, que ocasiona o mau funcionamento simultâneo do sistema cardiovascular e renal. A CvRDO confere à SCR lesões ou disfunções renais e cardiovasculares de forma secundária, derivadas de uma variante sistêmica primária, aguda ou crônica. Os fatores que têm potenciais para desenvolver a CvRDO abrangem o estado de sepse, endocrinopatias, pancreatite, doenças infecciosas, neoplasias, dilatação vólculo gástrica, amiloidoses, entre outros (POLZIN, 2011). Os processos associados à manifestação clínica da sepse e o quadro decorrente de sua progressão são considerados como a causa sistêmica aguda mais comum de lesão / disfunção do sistema cardiovascular e renal (POUCHELON *et al.*, 2015).

5 DIAGNÓSTICO

No momento do diagnóstico e manejo terapêutico de pacientes com SCR, deve ser considerada a estreita relação entre o sistema cardiovascular e renal, avaliando-os para a devida classificação e estadiamento de cada enfermidade. É necessária a integração de uma gama de informações obtidas desde o início do atendimento com a anamnese, o histórico clínico e o exame físico do paciente até os exames complementares e testes diagnósticos. De acordo com Pouchelon *et al.* (2015), exames de sangue e urina, medidas não invasivas para mensuração da pressão arterial, avaliação de imagens radiográficas e ultrassonográficas são ferramentas de diagnóstico que, normalmente, estão disponíveis na rotina (Quadro 2), as quais serão descritas adiante.

Quadro 2 – Exames descritos para avaliação da Síndrome Cardiorenal

Método diagnóstico	Característica	Valor diagnóstico
NT-proBNP	Biomarcador cardíaco	Potencial para identificar presença de doença cardíaca.
NT-proANP	Biomarcador cardíaco	Em conjunto com o NT-proBNP, auxilia no diagnóstico diferencial de causas cardíacas e não cardíacas de distúrbios respiratórios em cães.
Troponina cardíaca (cTnI e cTnT)	Biomarcador cardíaco	Biomarcadores específicos para lesão miocárdica.
Creatinina sérica	Biomarcador renal	Marcador da função renal. Níveis elevados de creatinina indicam que os rins não estão funcionando corretamente.
Dimetilarginina Simétrica (SDMA)	Biomarcador renal	Biomarcador renal específico da função renal. Possibilita a detecção de insuficiência renal aguda e doença renal crônica mais precocemente.
Relação proteína/creatinina (RPC) urinária	Exame de urina para avaliação renal	Avalia a lesão aos glomérulos e parâmetro para subestadiamento de animais com DRC.
Pressão arterial sistêmica	Aferição da pressão arterial sistêmica	Avalia o risco de lesão em órgãos alvo, assim como subestadiamento da DRC.
Exame radiográfico de tórax	Exame de imagem	Investiga o remodelamento cardíaco, o padrão parenquimatoso pulmonar e as estruturas vasculares.
Ecodopplercardiograma	Exame de imagem	Analisa a anatomia, a função miocárdica e a orientação e velocidade dos fluxos sanguíneos.
Ultrassonografia abdominal	Exame de imagem	Avalia a topografia, dimensões, contornos e arquitetura interna dos rins.
Eletrocardiograma	Avaliação da atividade elétrica do coração	Método diagnóstico para as arritmias cardíacas e distúrbios de condução.

Fonte: produção do próprio autor

Para qualificar as doenças cardíacas, pode ser usada a classificação do *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)* (Quadro 3) para cães com

doença valvar crônica (DVC), e da *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC) (Quadro 4) para cães e gatos com ICC independente da cardiopatia de base (ORVALHO; COWGILL, 2017). Entretanto, para avaliação da SCR, esses sistemas de categorização de cardiopatias são considerados incompletos para classificar as disfunções cardiovasculares se usados de forma isolada, pois não abordam relevantes anormalidades cardiovasculares que podem ser desenvolvidas na DRC, como a hipertensão arterial sistêmica, disfunção diastólica e sistólica, assim como alterações em biomarcadores (POUCHELON *et al.*, 2015).

Quadro 3 - Classificação segundo a *American College of Veterinary Internal Medicine*

Classe	Características
A	Cães em risco de desenvolver doença cardíaca.
B1	Cães assintomáticos: sem remodelação cardíaca
B2	Cães assintomáticos: com remodelação
C Agudo	Insuficiência cardíaca congestiva descompensada – requer hospitalização
C Crônico	Insuficiência cardíaca congestiva compensada – ambulatorio
D Agudo	Insuficiência cardíaca congestiva refratária ao tratamento padrão – requer hospitalização
D Crônico	Insuficiência cardíaca congestiva refratária ao tratamento padrão – ambulatorio

Fonte: Adaptado de Atkins *et al.* (2009).

Quadro 4 - Classificação segundo *International Small Animal Cardiac Health Council*

Classe	Sintoma
Ia	Paciente assintomático sem cardiomegalia ou arritmias.
Ib	Paciente assintomático e compensado, com cardiomegalia ou arritmias.
II	Paciente sintomático com insuficiência cardíaca leve a moderada, sinais clínicos de insuficiência evidente em repouso ou com exercício suave, que afetam negativamente a qualidade de vida.
IIIa	Insuficiência cardíaca avançada, sinais clínicos de ICC evidentes.
IIIb	Insuficiência cardíaca avançada, internação recomendada (choque cardiogênico, edema, risco de vida, derrame pleural de grande porte, ascite refratária)

Fonte: Adaptado de Kroll *et al.* (2010).

O método de classificação considerado como o mais adequado para o paciente suspeito de DRC, é a classificação da *International Renal Interest Society* (IRIS). Essa categoriza a progressão da afecção renal, de grau leve a severo, sendo norteadas pelos valores séricos de creatinina, da dimetilarginina simétrica (SDMA), pela relação proteína/creatinina urinária (RP/C), bem como pela pressão arterial sistêmica (ORVALHO; COWGILL, 2017), os quais serão abordados a seguir.

5.1 Exames Laboratoriais e Biomarcadores

Realizar o diagnóstico de doença cardíaca na medicina veterinária é desafiador, devido à alta frequência da doença subclínica, animais acometidos com diferentes idades e a tendência para os sinais clínicos de insuficiência cardíaca se manifestarem com início súbito e grave (BORGEAT *et al.*, 2015). Os biomarcadores são indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos ou de intervenção farmacológica que fornecem informações levando em consideração a exposição a doença, a extensão da lesão, assim como o respectivo prognóstico (YONEZAWA *et al.*, 2009).

Os principais marcadores bioquímicos utilizados para estabelecer o diagnóstico e prognóstico das doenças cardíacas são o peptídeo natriurético atrial (ANP) e o peptídeo natriurético ventricular tipo B (BNP), além das troponinas cardíacas. Esses peptídeos têm sido indicados como possíveis marcadores de doenças cardíacas, como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada e cardiomiopatia hipertrófica; enquanto as troponinas são marcadores específicos de injúria celular, sendo os preferíveis para avaliação de injúria cardíaca (O'BRIEN, 2008).

Os biomarcadores ANP e BNP são sintetizados como precursores de alto peso molecular designados como pró-hormônios, os quais são apartados em dois segmentos: um peptídeo biologicamente ativo na região do terminal-C apresentado como ANP ou BNP e um segmento do terminal-N biologicamente inativo apresentado como NT-proANP ou NT-proBNP (MAISEL *et al.*, 2008).

Recomenda-se utilizar a dosagem das porções amino-terminais, pois possuem meia-vida mais prolongada em comparação ao ANP e BNP, facilitando o diagnóstico de cardiopatias. O NT-proBNP possui o potencial para diferenciar cães com doença cardíaca dos hígidos, assim como determina quais animais possuem aumento cardíaco expressivo. Ainda, em conjunto com o NT-proANP, auxilia no diagnóstico diferencial de causas cardíacas e não cardíacas de distúrbios respiratórios em cães. Níveis muito elevados (NTproANP, $>1.700\text{fmol mL}^{-1}$; NT-proBNP, $>1.000\text{pmol L}^{-1}$) sugerem a ICC como causa da dispneia; níveis moderados (NT-proANP, $1.351\text{-}1.700\text{fmol mL}^{-1}$; NTproBNP, $>210\text{pmol L}^{-1}$) são indicativos de cardiopatia, porém, não necessariamente ICC em animais assintomáticos (REYNOLDS *et al.*, 2012).

A seguir valores de referência para utilização do biomarcador NT-proBNP para diagnóstico de doença cardíaca (DC) em cães e gatos segundo recomendações da IDEXX Laboratories (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores do NT-proBNP em cães e gatos, segundo recomendações da IDEXX

Cães	
Normal (baixa probabilidade de DC)	< 800 pmol/L
Elevado (alta probabilidade de DC)	800-1800 pmol/L
DC presente	>1800 pmol/L
ICC	> 2700 pmol/L
Gatos	
Normal	< 50 pmol/L
DC assintomática (alta probabilidade)	50-100 pmol/L
Provável DC	101-270 pmol/L
ICC	> 270 pmol/L

Fonte: Adaptado de Prosek e Ettinger (2010).

Com relação as troponinas cardíacas, essas são proteínas intracelulares que constituem o aparelho contrátil do miocárdio e são tidas como marcadores sensíveis e específicos de lesão no miocárdio. Quando ocorre lesão aos miocardiócitos e às membranas sarcolemais, o complexo troponina dissocia-se da actina e extravasa para o espaço extracelular, chegando à circulação sanguínea.

Há três formas distintas de troponinas: I (cTnI), T (cTnT) e a C (cTnC). As duas primeiras (cTnI e cTnT), são específicas para lesão miocárdica, e o aumento sérico, principalmente da cTnI, é descrito em várias pesquisas realizadas com gatos com cardiomiopatias primárias e secundárias. Outras doenças, como leptospirose, insuficiência renal e afecções que podem levar à sepse (como a piometra), também têm a possibilidade de induzir a danos no miocárdio, e aumentar a concentração de troponina I (ORVALHO; COWGILL, 2017). Enquanto a troponina C cardíaca e a esquelética são estruturalmente iguais, o que inutiliza esse biomarcador sérico na rotina clínica (SANGSTER *et al.*, 2014).

Na medicina veterinária, existem testes disponíveis para avaliar a troponina cardíaca, como: Troponin-I ® (IDEXX Laboratories, Westbrook, ME) e o i-STAT® Cardiac Troponin assay (Abaxis, Union City, CA), ambos para a cTnI. Contudo, esses testes possuem uma detecção de aproximadamente 0,2 ng/mL. Para a espécie canina, também pode-se mensurar a cTnI pelo método de Elisa (ELISA kit, Cusabio Wuhan, China), detectando valores a partir de 5,8pg/mL ou pelo método de quimioluminescência pelo Kit Labtest Diagnóstica S.A. (Lagoa Santa, MG, Brasil). As concentrações de cTnI circulante em cães com degeneração mixomatosa valvar de

mitral (DMVM) discreta e moderada, normalmente, é menor que 0,03 ng/ mL (0,001-0,029 ng/mL), sendo detectado apenas com ensaios de alta sensibilidade (LJUNGVALL *et al.*, 2010), como o método de ELISA (valores de 0,0058ng/mL).

Com relação à DRC, o estadiamento considera, em um primeiro momento, a concentração da creatinina sanguínea em jejum ou SDMA sanguíneo em jejum ou, de preferência, a avaliação de ambos marcadores em um paciente hidratado e estável, com valores acima dos de referência por, pelo menos, 3 meses. Posteriormente, é realizado o subestadiamento com base na proteinúria e pressão arterial (KELLER *et al.*, 2016).

O estágio I da DRC é caracterizado por um estado não azotêmico, podendo haver um leve aumento da SDMA. O SDMA é um biomarcador renal, considerado preciso para calcular a TFG estimada, sendo mais sensível do que creatinina sérica para mensurar a disfunção renal. Esse biomarcador é uma molécula estável, excretada pelo rim de forma abundante. Além disso, devido ao seu tamanho e carga, é excretado livremente por filtração glomerular (RELFORD *et al.*, 2016).

De acordo com a IRIS (2023), o estágio II é definido pela presença de azotemia leve, com creatinina sérica entre 1,4 mg/dL e 2,8mg/dL e SDMA entre 18 e 35 µg/dl para cães e de creatinina sérica entre 1,6 mg/dL a 2,8 mg/dL e SDMA entre 18 e 25 µg/dl para gatos. No entanto, pacientes nos estágios I e II ainda não manifestam sinais clínicos de disfunção renal, com exceção de poliúria e polidipsia, que podem ser bastante discretas. Eventualmente, gatos com DRC em estágio II possuem anorexia e perda de peso; porém, se houver complicações da DRC, como pielonefrite e nefrolitíase, os sinais clínicos são mais evidentes.

Ainda conforme a IRIS (2023), no estágio III, há presença de azotemia moderada, com creatinina sérica entre 2,9 mg/dL e 5,0mg/dL e SDMA entre 36 e 54 µg/dl para cães e creatinina de 2,9 mg/dL a 5,0 mg/dL e SDMA entre 26 a 32 µg/dl para gatos. Os animais apresentam alterações clínicas por causa da perda da função renal nesse estágio. No estágio IV, a azotemia é intensa, com creatinina sérica superior a 5,0 mg/dL tanto para cães quanto para gatos, e SDMA superior a 54 µg/dl para cães e acima de 38 µg/dl para gatos. O paciente que está nesse estágio, além de poliúria, polidipsia e emagrecimento, apresenta distúrbios gastrointestinais, cardiovasculares e neuromusculares, assim como risco de crises urêmicas.

A relação de proteína/creatinina (RPC) é utilizada como um critério para subestadiar a DRC. Não deve haver evidência de inflamação ou hemorragia do trato

urinário e a medição de rotina das proteínas plasmáticas deve ter descartado a possibilidade de disproteinemias. Idealmente, o subestádio deve ser realizado com base em, no mínimo, duas amostras de urina coletadas durante um período de, pelo menos, duas semanas, sendo a coleta realizada por cistocentese ou cateterismo (ORVALHO; COWGILL, 2017). A Tabela 2 apresenta os valores de referência conforme o último relatório da IRIS. Pacientes que estejam persistentemente limítrofes com relação à proteinúria devem ser reavaliados em dois meses.

Tabela 2 - Subestadiamento com base na proteinúria

Valor RPC Cão	Valor RPC Gato	Subestádio
<0,2	<0,2	Não proteinúrico
0,2 a 0,5	0,2 a 0,4	Limítrofe
>0,5	>0,4	Proteinúrico

Fonte: Adaptado de IRIS (2023).

Além disso, utilizam-se as concentrações de glicose e aminoácidos na urina para avaliar a função renal tubular proximal, enquanto as concentrações de eletrólitos e bicarbonato indicam a capacidade do rim sustentar o equilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico (MARTINELLI *et al.*, 2016).

Não existem biomarcadores específicos para a SCR, avalia-se o sistema renal por sua função ou dano renal, e a parte cardíaca pelo peptídeo natriurético atrial e cerebral, assim como pela troponina I (KELLER *et al.*, 2016).

5.2 Mensuração da Pressão Arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) se refere ao aumento crônico da pressão arterial em valores superiores àqueles de referência para a espécie. A HAS pode ser classificada em três tipos: as que são causadas por estressores ambientais ou situacionais, as que ocorrem em associação com processos de doenças que aumentam a pressão arterial (ou seja, hipertensão secundária), e as idiopáticas - em que a pressão arterial elevada ocorre na ausência de uma doença clinicamente aparente que seja conhecida por causar hipertensão secundária (ACIERNO *et al.*, 2018).

Os animais diagnosticados com DRC comumente possuem a hipertensão sistêmica como uma complicação cardiovascular decorrente dessa doença. Os órgãos que possuem extensas redes arteriolares ou capilares (olhos, cérebro e rins), assim

como o coração, que está diretamente envolvido na regulação do fluxo sanguíneo, são os mais impactados pela hipertensão. Nos rins, a hipertensão está relacionada, principalmente, à proteinúria e à evolução do dano glomerular (GALVÃO *et al.*, 2010).

Uma PAS elevada na fase inicial da DRC em cães é relacionada a um maior risco de ocorrer crise urêmica, diminuição da taxa da função renal, assim como maior risco de morte. A diminuição sérica da renalase oxidase também está associada a uma diminuição na TFG em pacientes renais crônicos com hipertensão (DESIR, 2009). Outra consequência frequente da hipertensão arterial é a hipertrofia e a fibrose do ventrículo esquerdo do coração, com a finalidade de reduzir a tensão da parede do miocárdio (GRAUER, 2009).

Em medicina veterinária, a hipertensão arterial pode ser diagnosticada por meio de métodos diretos ou indiretos. O método direto para a aferição da pressão arterial se refere à canulação arterial direta, normalmente da artéria carótida ou femoral. Por utilizar equipamentos especiais e precisar de procedimento anestésico para a mensuração direta, a metodologia indireta é mais frequentemente utilizada para o diagnóstico. Para a mensuração da pressão arterial pelo método indireto, podem ser utilizados o método oscilométrico e o doppler vascular (BOSIACK *et al.*, 2010). Idealmente, a pressão arterial deve ser medida com aparelhos validados na espécie de interesse e considerando as circunstâncias em que o paciente está sendo testado, assim como deve ser realizado por um profissional qualificado e experiente no manejo de animais e do equipamento (VACHON *et al.*, 2014).

A seleção de um manguito de tamanho correto é fundamental para a obtenção de medições precisas. Ao usar o Doppler ou o método oscilométrico, a largura do manguito deve ser de 30% a 40% da circunferência da extremidade do local de colocação do manguito. A primeira aferição deve ser descartada e a média de cinco a sete aferições indiretas consistentes e consecutivas deve ser obtida. O animal deve ser suavemente contido em uma posição confortável, preferencialmente, em decúbito ventral ou lateral para limitar a distância vertical da base do coração até o manguito, que pode ser colocado em um membro ou na cauda do animal (ACIERNNO *et al.*, 2018).

Conforme instruções publicadas pela IRIS (2023), os pacientes felinos e caninos devem ser adaptados ao método escolhido para aferição da pressão arterial e essas devem ser realizadas em diferentes momentos, para que fatores como o estresse não induzam a um diagnóstico falso. A classificação final do animal deve ocorrer após o resultado de múltiplas verificações da PAS, preferencialmente, aferidas

em diferentes consultas ou em um intervalo de tempo de duas horas no mesmo dia. Os pacientes são subestadiados de acordo com o risco de dano aos órgãos-alvo, assim como se há evidência de lesão em órgão-alvo ou complicações (Tabela 3).

Tabela 3 - Subestadiamento de cães e gatos hipertensos

PAS (mmHg)	Subestadiamento conforme PAS	Risco de lesão em órgãos-alvo
<140	Normotensivo	Mínimo
140-159	Pré-hipertensivo	Baixo
160-179	Hipertensivo	Moderado
≥180	Severamente hipertensivo	Alto

Legenda: Relação do risco de danos em órgãos-alvo com valores de pressão arterial.

Fonte: IRIS (2023).

De acordo com a declaração de consenso ACVIM acerca das diretrizes para a identificação, avaliação e manejo da hipertensão sistêmica em cães e gatos, em casos de pré-hipertensão (140-159 mm Hg) ou hipertensão com risco moderado de lesão em órgão-alvo (160-179 mm Hg), as sessões para aferição da PAS devem ocorrer no período de 4-8 semanas. Com hipertensão mais grave (≥ 180 mm Hg), no entanto, o risco de lesão em órgãos-alvo determina que as sessões de medição sejam realizadas em 1 a 2 semanas.

Ainda, a pressão arterial pode ser influenciada pela idade, raça, sexo, temperamento, estado de doença, atividade física e até mesmo pela dieta, todavia em menor intensidade. A idade e a raça (no caso dos cães) possuem uma maior influência na aferição da pressão arterial, dessa forma, recomenda-se utilizar valores de referência específicos para a raça quando houver disponível (BOSIACK *et al.*, 2010). Em estudos realizados com gatos, não foi observado influência da raça com relação à alteração da pressão arterial (PAYNE *et al.*, 2017).

Além disso, a hipertensão situacional induzida por ansiedade ou excitação pode ser minimizada pela medição da pressão arterial em uma área tranquila, distante de outros animais, antes de outros procedimentos e apenas após os pacientes terem se aclimatado ao ambiente por, pelo menos, 5 a 10 minutos (MARINO *et al.*, 2011).

5.3 Exames de Imagem

Para o diagnóstico de cardiopatias, os exames complementares de imagem, como o exame radiográfico de tórax em duas projeções ortogonais, têm como objetivo investigar o remodelamento cardíaco, o padrão parenquimatoso pulmonar, bem como

as estruturas vasculares, tidos como indicadores de cardiopatias e de evolução para ICC (POUCHELON *et al.*, 2015).

Na radiografia de tórax, pode-se verificar o grau de aumento dos átrios, assim como dos ventrículos - que avança ao longo dos anos. Na projeção dorsoventral, por exemplo, o aumento do átrio esquerdo (AE) é notado devido a uma pequena dilatação na parte cranial esquerda do coração. É possível observar na posição latero-lateral a elevação do brônquio principal esquerdo ou do brônquio do lobo acessório, responsáveis pelo aparecimento da tosse. A vasta dilatação dessa câmara pode agir de maneira excessivamente compressiva gerando o colapso destes brônquios. O aumento do AE em conjunto com a dilatação das porções proximais das veias pulmonares levam à formação de radiopacidade em “formato de cunha”, que se amplia na direção do campo pulmonar diafragmático. Além disso, o exame radiográfico do tórax possibilita realizar o diagnóstico diferencial entre afecções respiratórias e cardíacas (WARE, 2007).

O *vertebral heart size* (VHS) é a forma mais objetiva para avaliar o tamanho do coração, esse método foi desenvolvido por Buchanan e Bücheler em 1995 (GHADIRI *et al.*, 2008). O VHS utiliza o sistema de unidade vertebral, comparando as dimensões cardíacas com o comprimento das vértebras torácicas, isto é, o número que representa o tamanho do coração em relação ao tamanho do animal. Esse método é utilizado para identificar aumento da silhueta cardíaca, assim como para acompanhar a progressão da cardiomegalia em animais com doença cardíaca (GHADIRI *et al.*, 2008).

As médias para os valores de VHS verificados por Buchanan e Bücheler foram de $9,7 \pm 0,5$ vértebras (média \pm desvio-padrão) em projeção lateral, $10,2 \pm 0,8$ vértebras em projeção ventrodorsal e $10,2 \pm 1,5$ vértebras em projeção dorsoventral para cachorros de diferentes raças. Como 98% das radiografias laterais possuíam VHS menor ou igual a 10,5 vértebras, este foi o valor recomendado como limite superior para um tamanho normal da silhueta cardíaca para a maioria das raças. No entanto, em cães com tórax curto, como os da raça Schnauzer Miniatura, é indicado um valor de VHS de 11 vértebras como o padrão normal. Em contrapartida, para aqueles cães com tórax longo, como os Dachshund, admite-se como normal o valor limite de 9,5 vértebras. Neste sentido, vários pesquisadores apontaram a necessidade de estabelecer o valor de VHS de acordo com a raça do animal (MARIN *et al.*, 2007).

O ecodopplercardiograma é um exame essencial para a análise da anatomia (avaliando as câmaras e valvas cardíacas) e da função miocárdica, além de analisar a orientação e a velocidade dos fluxos sanguíneos. As variações indicam a cronicidade e a dimensão do remodelamento cardíaco, progresso da disfunção miocárdica, diminuição do débito cardíaco, e auxiliam no prognóstico do paciente, bem como na determinação da ICC e no estabelecimento do tratamento adequado (BOON, 2011).

A intensidade e respectivo agravamento da ICC em cães e gatos cardiopatas podem estar relacionados com algumas medidas ecocardiográficas, como a relação Átrio Esquerdo e Raiz Aórtica (AE/Ao), os valores de fração de ejeção e de encurtamento, o Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo (DIVEd), a distância do ponto E da Valva Mitral ao Septo (SSPE), o movimento anular de mitral, o Doppler Tecidual Miocárdico (TDI), o Tempo de Relaxamento Volumétrico (TRIV/ms), a velocidade da onda E (m/s), a relação E:TRIV, a onda A (m/s) e sua relação (E/A) do fluxo transmitral (STRUNZ *et al.*, 2017).

O ecodopplercardiograma também permite distinguir uma regurgitação ou refluxo fisiológico de um patológico. Quando a regurgitação é fisiológica, costuma apresentar baixa velocidade, ocupar uma pequena porção atrial e, em casos raros, acompanha toda a fase de sístole ou diástole. Tal regurgitação é chamada de volume de encurtamento mitral ou regurgitação vestigial (BOON, 2011).

Para o diagnóstico de doenças renais, a ultrassonografia abdominal é um dos exames auxiliares de escolha para a avaliação da condição renal. Dentre as principais vantagens desse método estão: as informações fornecidas acerca da topografia, dimensões, contornos e arquitetura interna; a independência da função renal; a ausência de radiação ionizante; assim como o fato de não ser um procedimento invasivo (DIBARTOLA; WESTROPP, 2015).

Nas imagens da ultrassonografia abdominal, os animais com DRC apresentam diminuição da espessura da cortical, perda da relação corticomedular, maior ecogenicidade parenquimatosa, além da diminuição do fluxo arterial intra-renal calculado pelo Índice de Resistividade (IR) e o Índice de Pulsatilidade (PI). Estes índices fornecem informações acerca da resistência arterial ao fluxo sanguíneo, assim como indicam alterações que resultam de uma variedade de enfermidades. O IR normal de cães adultos varia de 0,56 a 0,67, e o IP varia de 1,00 a 1,30. Enquanto, em gatos saudáveis, o valor médio de IR é aproximadamente $0,62 \pm 0,04$ e do IP de

1,02 ± 0,02. Quando esses valores estão elevados, são úteis na determinação da nefropatia quando não há outras alterações ultrassonográficas no modo bidimensional ou quando somente o aumento na ecogenicidade cortical é observado (BRAGATO et al., 2017).

A diminuição do tamanho do rim, assim como o aumento da ecogenicidade cortical é percebido com facilidade. A ecogenicidade estará aumentada com relação a do baço e a do fígado, este aumento pode acontecer devido a fibrose ou esclerose nas doenças renais crônicas, ou por infiltrado celular e presença de cilindros celulares ou proteináceos e debris celulares nos túbulos renais nos casos de nefrite glomerular e intersticial aguda, necrose ou nefrose tubular aguda (CARVALHO et al., 2010).

5.4 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) é uma ferramenta utilizada para determinar a atividade elétrica do coração, sendo um importante método diagnóstico no que tange às arritmias cardíacas e distúrbios de condução. Há estudos eletrofisiológicos experimentais em ratos com DRC que comprovaram aspectos cardíacos arritmogênicos, como prolongamento do potencial de ação, despolarizações ventriculares precoces e frequentes, instabilidade elétrica e maior sensibilidade à fibrilação ventricular (GAVA et al., 2011).

O traçado eletrocardiográfico é composto pelas ondas P – QRS – T, em que a onda P expressa a despolarização dos átrios, o complexo QRS representa a despolarização dos ventrículos e a onda T retrata a repolarização ventricular. O intervalo QT corresponde à função ventricular, podendo ser modificado por alterações de despolarização ou repolarização. Os fatores mais comuns que podem alterar o intervalo QT incluem doenças cardiovasculares, doença renal, fármacos e alterações eletrolíticas (FILIPPI, 2011).

O ECG, embora não seja fidedigno para aumento de câmaras cardíacas, pode sugerir o aumento de AE ou biatrial e, em alguns casos, até a dilatação ventricular. Ainda que o traçado seja frequentemente normal na DVC, em casos de dilatação atrial esquerda, observa-se um aumento na duração da onda P, que pode se apresentar de forma dentada resultante da despolarização assíncrona dos átrios, onde a fração de despolarização do AE (dilatado) acontece posteriormente à do direito (MARTIN, 2007).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da interação entre o coração e o rim no decurso da disfunção, seja de um ou de ambos os órgãos, e em situações agudas ou crônicas, tem implicações relevantes na prática clínica. Devido à complexidade da síndrome cardiorrenal, sua abordagem deverá ser, sempre que possível, multidisciplinar, combinando as experiências de especialistas em cardiologia e nefrologia, assim como de cuidados intensivos, quando necessário.

É primordial o diagnóstico e estadiamento precoce do paciente com síndrome cardiorrenal, assim como o entendimento de seus mecanismos fisiopatológicos, tendo em vista a prescrição do tratamento adequado e a minimização de danos aos sistemas cardiovascular e renal, promovendo maior qualidade de vida e longevidade dos animais acometidos. Não obstante, independentemente da terapia preconizada, é recomendada a avaliação periódica desses pacientes.

Os principais métodos diagnósticos são os biomarcadores cardíacos e renais, a radiografia torácica, a ultrassonografia abdominal, o ecocardiograma, o eletrocardiograma, a relação proteína/creatinina urinária, assim como a mensuração da pressão arterial - realizados conforme cada caso e avaliados em conjunto. Não existem biomarcadores específicos para a síndrome cardiorrenal, é realizada a avaliação tanto do sistema renal quanto do sistema cardiovascular.

Vale ressaltar o aumento na incidência da síndrome cardiorrenal na medicina veterinária, acompanhando a maior expectativa de vida dos animais domésticos e o maior tempo de sobrevivência para aqueles acometidos com disfunção cardíaca e/ou renal. Por fim, nota-se que ainda existe campo para realização de ensaios clínicos e pesquisas para melhor percepção da síndrome cardiorrenal, assim como para o refinamento das ferramentas diagnósticas por meio da identificação de biomarcadores específicos.

7 REFERÊNCIAS

ACIERNO, M. J.; BROWN, S.; COLEMAN, A. E.; JEPSON, R. E.; PAPICH, M.; STEPIEN, R. L. ; SYME, H. M. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 32, n. 6, p. 1803-1822, 2018.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P. ; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R.. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 9, p. 1142-1150, 2009.

BAGSHAW, S. M.; HOSTE, E. A.; BRAAM, B.; BRIGUORI, C.; KELLUM, J. A.; MCCULLOUGH, P. A.; RONCO, C. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. **Contributions to Nephrology**, Basel, v. 182, p. 137-157, 2013.

BOCK, J. S. ; GOTTLIEB, S. S. (2010). Cardiorenal syndrome: new perspectives. **Circulation**, v. 121, n. 23, p. 2592-600, 2010.

BOON, J. A. Acquired heart disease. *In*: BOON, J. A. **Manual of Veterinary Echocardiography**. 3. ed. New York : Wiley-Blackwell, 2011. p. 261-382.

BORGEAT, K.; CONNOLLY, D. J.; FUENTES, L. Cardiac biomarkers in cats. **Journal of Veterinary Cardiology**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 74-86, 2015.

BORGARELLI, M. ; BUCHANAN, J. M. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. n. 14, p. 93-101, 2012.

BOSIACK, A. P.; MAAN, F. A.; DODAM, J. R.; WAGNER-MANN, C. C.; BRANSON, K. R. Comparison of ultrasonic Doppler flow monitor, oscillometric, and direct arterial blood pressure measurements in ill dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 207-215, apr. 2010.

BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**, Dordrecht, v. 41, n. 4, p. 307-315, dec. 2017.

CARVALHO, A. M. P.; SALAVESSA, C. M.; SILVEIRA, L. S. Ultrassonografia e histopatologia renal em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte; v. 62, p. 105-1017, 2010.

CHAWLA, L. S. ; HERZOG, C. A.; COSTANZO, M. R.; TUMLIN, J.; KELLUM, J. A.; MCCULLOUGH, P. A.; RONCO, A. Proposal for a functional classification system of heart failure in patients with end-stage renal disease: proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI workgroup. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 63, n. 13, p. 1246-1252, 2014.

DE MORAES, R. S.; PRADO, L.S.; MAGALHÃES FILHO, M. C. Insuficiência cardíaca congestiva em cães: revisão de literatura. IN: PEREIRA, A.M.; REIS, S.S. **Inovação e Pluralidade na Medicina Veterinária**. Atena Editora, p.64-95, 2020.

DESIR, G. V. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. **Kidney International**, New Haven, v. 76, n. 4, p. 366-370, 2009.

DI LULLO, L.; BELASSI, A.; RUSSO, D.; COZZOLINO, M.; RONCO, C. Cardiorenal acute kidney injury: epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 227, p. 143-150, 2017.

DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Manifestações Clínicas das Doenças do Trato Urinário. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 629-652.

FARAG, E.; MAHESHWARI, K.; MORGAN, J.; ALI SARK ESA, W.; DOYLE, D. J. An Update of the Role of Renin Angiotensin in Cardiovascular Homeostasis. **Anesthesia & Analgesia**, v. 120, n. 2, p. 275–292, 2015.

FILIPPI, L. H. Eixo elétrico médio do complexo QRS. In: FILIPPI, L. H. (Ed.). **O eletrocardiograma na medicina veterinária**. 1. ed. São Paulo, Roca, 2011. p. 47-56.

FIOCCHI, E.H.; COWGILL, L. D.; BROWN, D. C.; MARKOVICH, J. E.; TUCKER, S.; LABATO, M. A.; CALLAN, M. B. The use of darbapoetin to stimulate erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 476-485, 2017.

GALVÃO, A. L. B.; BORGES, J. C.; VIEIRA, M. C.; FERREIRA, G. S.; LÉGA, E; LORAINE PINTO, M. Hipertensão arterial na doença renal crônica em pequenos animais – revisão de literatura. **Nucleus Animalium**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 9-20, 2010.

GAVA, F. N.; PAULINO JUNIOR, D.; PEREIRA-NETO, G. B.; PASCON, J. P. E.; SOUSA, M. G.; CHANPION, T.; CAMACHOLL, A. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães da raça Beagle. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 63, n. 2, p. 317-321, 2011.

GHADIRI, A.; AVIZEH, R.; RASEKH, A. Radiographic measurement of vertebral heart size in healthy stray cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 10, p. 61-65, 2008.

GRAUER, G. F. Diagnosis, management of hypertension, proteinúria in dogs with chronic renal disease. **DVM 360**, New York, 01 apr. 2009. Disponível em: <https://www.dvm360.com/view/diagnosis-management-hypertension-proteinuria-dogs-with-chronic-kidney-disease>. Acesso em: 22 abr. 2023.

HAASE, M.; MULLER, C; DAMMAN, K.; MURRAY, P. T.; KELLUM, J. A.; RONCO, C.; MCCULOUGH, P. A. Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus

conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contributions to Nephrology**, Basel, v. 182, p. 99-116, 2013.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **IRIS Staging of CKD**. London, 2023. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf. Acesso em: 26 abr. 2023.

KELLER, S. P.; KOVACEVIC, A.; HOWARD, J.; SCHWEIGHAUSER, A.; FRANCEY, T. Evidence of cardiac injury and arrhythmias in dogs with acute kidney injury. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 57, n. 8, p. 402-408, 2016.

KROLL, F. S. A.; CHAMPION, T.; LOPES, F.; BRUNETTO, M. A.; CARCIOFI, A. C. A importância do sódio no manejo nutricional de cães e gatos cardiopatas. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Curitiba, v. 8, n. 27, p. 608-614, 2010.

LJUNGVALL, I.; HÖGLUND, K.; TIDHOLM, A.; OLSEN, L. H.; BORGARELLI, M.; VENGE, P.; HÄGGSTRÖM, J. Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 153–159, 2010.

MAISEL, A.; MUELLER, C.; ADAMS JR, K.; ANKER, S. D.; ASPROMONTE, N.; CLELAND, J. G.; COHEN-SOLAL, A.; DAHLSTROM, U.; DEMARIA, A.; DI SOMMA, S.; FILIPPATOS, G. S.; FONAROW, G. C.; JOURDAIN, P.; KOMAJDA, M.; LIU, P. P.; MCDONAGH, T.; MCDONALD, K.; MEBAZAA, A.; NIEMINEN, M. S.; PEACOCK, W. F.; BRAUNWALD, E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. **European Journal of Heart Failure**, New York, v. 10, n. 9, p. 824-839, 2008.

MARIN, L. M.; BROWN, J.; MCBRIEN, C.; BAUMWART, R.; SAMII, V. F.; COUTO, C. G. Vertebral heart size in retired racing Greyhounds. **Veterinary Radiology & Ultrasonography**, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 332-334, 2007.

MARINO, C. L.; COBER, R. E.; IAZBIK, M. C.; COUTO, C. G. White-coat effect on systemic blood pressure in retired racing Greyhounds. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 861-865, 2011.

MARTIN, M. **Small Animal ECGs: An Introductory Guide**. London: Blackwell Publishing, 2007.

MARTINELLI, E. ; LOCATELLI, C.; BASSIS, S.; CROSARA, S.; PALTRINIERI, S.; SCARPA, P.; SPALLA, I.; ZANABONI, A. M.; QUINTAVALLA, C.; BRAMBILLA, P. Preliminary investigation of cardiovascular-renal disorders in dogs with chronic mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 30, n. 5, p. 1612-1618, 2016.

MARTINS, H.; PEDRO, N.; CASTELLANO, M.; MONTEIRO, P.; MOURA, J. J.; PROVIDENCIA, L. A. Síndrome cardio-renal: os desafios no tratamento da insuficiência cardíaca. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 24, n. 7, p. 285-292, 2011.

- MORA, S. D.; DÁVILA, E. Z.; SILVA, E. N.; MESQUITA, E. T.; MARTINS, W. A.; VILLACORTA JUNIOR, H. Síndrome cardiorenal tipo 1: mecanismos fisiopatológicos e papel dos novos biomarcadores. **Insuficiência Cardíaca**, Buenos Aires, v. 11, n. 1, p. 47-54, jan. 2016.
- O'BRIEN, P. J. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. **Toxicology**, Amsterdam, v. 245, p. 206-218, 2008.
- DE OLIVEIRA, M. M.; FURTADO, L. L. A.; DE ABREU, C. B.; SCHULIEN, T.; PINTO, A. M. B. G.; DE OLIVEIRA, L. E. D.; COELHO, M. de R.; LÁZARO MUZZI, R. A. Síndrome cardiorenal em cães: a busca por medidas de controle. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 26, p. 1-7, 2019.
- ORVALHO, J. S.; COWGILL, L. D. Cardiorenal syndrome: diagnosis and management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 47, n. 5, p. 1083-1102, 2017.
- PAYNE, J. R.; BRODBELT, D. C.; LUIS, F. V. Blood pressure measurements in 780 apparently healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, p. 15-21, 2017.
- PEREIRA, G.; YAMATO, R. J.; LARSSON, M. H. M. A. Insuficiência Cardíaca Congestiva. *In*: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.
- POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 15-30, 2011.
- POUCHELON, J. L.; ATKINS, C. E.; BUSSADORI, C.; OYAMA, M. A.; VADEN, S. L.; BONAGURA, J. D.; CHETBOUL, V.; COWGILL, L. D.; ELLIOT, J.; FRANCEY, T.; GRAUER, G. F.; FUENTES, V. L.; MOISE, N. S.; POLZIN, D. J.; VAN DONGEN, A. M.; VAN ISRAËL, N. Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 56, n. 9, p. 537-552, 2015.
- PROSEK R.; ETTINGER S. J. Biomarkers of cardiovascular disease. *In*: ETTINGER S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. p. 1187-1195.
- RANGASWAMI, J. ; BHALLA, V. ; BLAIR, J. E. A. ; CHANG, T. I. ; COSTA, S. ; LENTINE, K. L. ; LERMA, E. V. ; MEZUE, K. ; MOLITCH, M. ; MULLENS, W. ; RONCO, C. ; TANG, W. H. W. ; MCCULLOUGH, P. A. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, v. 139, n. 16, p. 840-878, apr. 2019.
- RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals.

Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Philadelphia, v. 46, n. 6, p. 941-960, nov. 2016.

REYNOLDS C. A.; BROWN, D. C.; RUSH, J. E.; FOX, P. R.; NGUYENBA, T. P.; LEHMKUHL, L. B.; GORDON, S. G.; KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L.; LEBOM, B. K.; MEIER, C. K.; OYAMA, M. A. Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: The predict cohort study. **Journal of Veterinary Cardiology**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 193-202, 2012.

RONCO, C.; DI LULLO, L. Cardiorenal syndrome. **Heart Failure Clinics**, Philadelphia, v. 10, n. 2, p. 251-280, 2014.

RONCO, C. ; MCCULLOUGH, P. ; ANKER, S. D. ; ANAND, I. ; ASPROMONTE, N. ; BAGSHAW, S. M. ; BELLOMO, R. ; BERL, T. ; BOBEK, I. ; CRUZ, D. N. ; DALIENTO, L. ; DAVENPORT, A. ; HAPIO, M. ; HILLEGE, H. ; HOUSE, A. A. ; KATZ, N. ; MAISEL, A. ; MANKAD, S. ; ZANCO, P. ; MEBAZAA, A. Cardio-renal syndromes : report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. **European Heart Journal**, London, v. 31, n. 6, p. 703-711, 2010.

SANGSTER, J. K. ; PANCIERA, D. L. ; ABBOTT, J. A. Cardiac biomarkers in hyperthyroid cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 28, p. 465-472, 2014.

STRUNZ, C. M.; MARCONDES-SANTOS, M; TAKADA, J. Y.; FRAGATA, F. S.; MANSUR, A. P. Escore de qualidade de vida como preditor de mortalidade em cães com doença degenerativa da valva mitral. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 108, n. 4, p. 347-353, 2017.

SUZUKI, H.; MATSUMOTO, A.; MURAKAMI, M.; NAITOH, M.; SARUTA, T. Canine model of cardiorenal failure. **Journal of Nephrology & Therapeutics**, [S. l.], v. 2, n. 6, p. 1-4, 2012.

VACHON, C. ; BELANGER, M. C. ; BURNS, P. M. Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic devices for blood pressure measurements in anesthetized and conscious dogs. **Research in Veterinary Science**, London, v. 97, p. 111-117, 2014.

WARE, W. Acquired Valve Diseases. *In*: WARE, W. **Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine**. 2. ed. London : Manson Publishing Ltd., 2007. p. 198-216.

YONEZAWA, L. A.; DA SILVEIRA, V. F.; MACHADO, L. P.; KAHAYAGAWA, A. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 1, p. 222-230, 2009.